

**This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- **BLACK BORDERS**
- **TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- **FADED TEXT**
- **ILLEGIBLE TEXT**
- **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- **COLORED PHOTOS**
- **BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS**
- **GRAY SCALE DOCUMENTS**

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

FR 2,714,603

FR 2 714 603 A1

Translated from French by the Ralph McElroy Co., Custom Division
P. O. Box 4828, Austin, Texas 78765 USA

1

Code: 282-55358

REPUBLIC OF FRANCE
NATIONAL INSTITUTE FOR INDUSTRIAL PROPERTY
PARIS
PATENT NO. 2,714,603 A1

Int. Cl.⁶: A 61 K 31/16
31/155
31/14
7/40

Application No.: 94,00009

Application Date: January 3, 1994

Date of Public Access to the
Application: July 7, 1995
Bulletin 95/27

List of the documents cited in
the preliminary search report: Refer to the end of the
present specification

DERMATOLOGICAL COMPOSITION AND ITS USE FOR
THE PREPARATION OF A DRUG

Applicant: PIERRE FABRE COSMETIQUE,
FR

Inventors:

Isabelle Lagarde
Emmanuelle Couval
Roger Navarro
Michel Jeanjean
Dominique Toselli and
Eric Gooris

Representative:

Cabinet Regimbeau Martin
Schrimpf Warcoin Ahner

The present invention concerns the dermatological and/or cosmetological composition, characterized in that it contains crotamiton in association with at least one cationic antiseptic selected from the group comprising the pharmaceutically acceptable salts of quaternary ammoniums, benzalkonium, hexamidine, or chlorhexidine.

It also concerns its use for the preparation of a drug.

The present invention relates to compositions that are useful in dermatology and/or cosmetology and possess an antiseptic activity.

Numerous products have been proposed to fight the proliferation of microorganisms, notably on the skin or the mucosas. Normally saprophytic germs are present, but their overall increase or the appearance of an imbalance can cause various pathologies. A limitation of the number of microorganisms is also sought in hygiene or in cosmetology.

These products can have an activity of:

- bacteriostatic/fungistatic nature,
- bactericidal/fungicidal nature.

Among the known bactericidal compounds, a certain number of antibiotics are notably distinguished, as well as antiseptics.

Antiseptics are chemical agents that oppose the proliferation of microorganisms and destroy them. One can cite, for example, chlorhexidine, the halogens, heavy metal salts, quaternary ammoniums, salicylic acid and its derivatives.

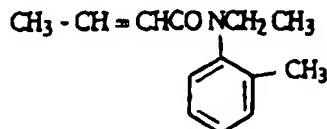
However, the antimicrobial agents of the antiseptic type have an in vitro cytotoxic potential, and it is therefore desirable to lower the concentrations required for their activity to decrease cytotoxicity.

In addition, the repeated application of these products can cause side effects such as, for example, phenomena of sensitization, which has led to a search for novel products that present an antiseptic activity, optionally in association, at reduced concentrations.

Unexpectedly, the applicant has demonstrated that crotamiton possesses an intrinsic antiseptic activity, and it is capable of potentiating the antiseptic activity of other molecules.

For that reason, the object of the present invention is a dermatological and/or cosmetological composition, characterized in that it contains crotamiton in association with at least one cationic antiseptic selected from the group comprising the pharmaceutically acceptable salts of quaternary ammoniums, the salts of benzalkonium, hexamidine, or of chlorhexidine.

Crotamiton, or N-ethyl-N-O-tolylcrotonamide has the formula:



and it has been described as a scabicial and antipruriginous compound.

The compositions according to the present invention preferably contain binary or ternary associations of crotamiton with one or more antiseptics.

According to one of the features of the invention, the dermato cosmetological composition contains a synergistic antiseptic association of crotamiton and a pharmaceutically acceptable salt of chlorhexidine.

Digluconate is a particularly appropriate salt of chlorhexidine.

The optimal ratios of the concentrations of crotamiton and chlorhexidine digluconate are between 1 and 500, preferably between 5 and 200, and even more preferably between 10 and 100.

According to another feature of the invention, the antiseptic compositions for cosmeto dermatological use contain at least one synergistic antiseptic association of crotamiton and a pharmaceutically acceptable salt of cetyltriethylammonium.

Preferably the salt of triethylammonium is a cetyltriethylammonium bromide.

Particularly advantageous associations are obtained for associations in which the crotamiton/cetyltriethylammonium bromide ratio is between 5 and 1000, preferably between 10 and 500.

According to another feature, the compositions according to the invention contain a synergistic association of crotamiton and a pharmaceutically acceptable salt of hexamidine, such as, for example, hexamidine diisethionate.

This salt should notably be used with a ratio of the crotamiton/hexamidine di isethionate concentrations between 5 and 100.

Crotamiton can also be associated with a benzalkonium salt, preferably benzalkonium chloride. An antiseptic composition is then obtained in which the activities are simply additive, but with a broad spectrum on the opportunistic microorganisms routinely found in the skin and the mucosas. Particularly appropriate ratios of concentrations of crotamiton/benzalkonium chloride are between 5 and 500.

These activities are tested on gram-positive and gram-negative bacteria, yeasts and molds.

The measurement of the activity of the associations was made by the calculations of the FIC index.

The synergy can be demonstrated by calculating the indexes FIC (fractional inhibitory concentration) or FBC (fractional bactericidal concentration) of the products. For this purpose, the value of the MIC (or Minimum Inhibitory Concentration) of the active ingredients to be tested is determined for one type of microorganism (bacteriostatic or fungistatic activity).

The FIC of product A is defined as:

$$FIC_A = (\text{MIC of product A in association}) / (\text{MIC of the product A alone})$$

The association of two antiseptics A and B is synergistic if the sum FIC of the ratios ($FIC_A + FIC_B$) is less than or equal to 0.75.

The lower the FIC value is the higher the synergy.

One considers there to be simple additivity for values of the FIC between 0.75 and 1.1, and no additive effect in the range between 1.1 and 2; beyond the latter value, the association is considered antagonistic.

The graphic representation of the interactions is made with the help of isobolograms.

An isobologram is represented in an orthonormal reference on the abscissa and on the ordinate the MIC of the antimicrobial agents used in association (wt%/vol).

For example, benzalkonium chloride requires an average concentration of 0.0006% instead of 0.0015% (gain of 60%), and only 0.0014% of chlorhexidine digluconate is needed instead of 0.0042% on average (gain of 60%). Even better, the decrease for hexamidine is 65% (0.0021% instead of 0.006%) and for CTAB it is 90% (new MIC values = 0.0003% instead of 0.007%).

These results confirm the usefulness of associating crotamiton with the different cited antimicrobial agents.

The association against *P. acnes* is of interest as well, because, indeed three associations are synergistic against this gram-positive bacteria, with FIC values between 0.51 and 0.72; the association of crotamiton and benzalkonium chloride was shown to be simply additive in its effect.

Thus, for this microorganism which is involved in acne, the best association would be hexamidine-crotamiton, the quantity of hexamidine salt required for the same level of activity being decreased by 90%.

For the chlorhexidine salt and CTAB, 50% less of product is required to be as effective against this microorganism; the gain here thus applies to the crotamiton: (70% to close to 90% depending on the association).

Crotamiton can be associated with several of the above-mentioned antiseptics. The invention notably relates to a composition that contains a ternary association of crotamiton,

cetyltriethylammonium bromide (CTAB) and a chlorhexidine salt, preferably chlorhexidine digluconate.

The association of chlorhexidine digluconate--cetyltriethylammonium bromide--crotamiton has been tested on the range of opportunistic strains found in the skin and the mucosas.

The results show that the association is overall additive against the range, with FIC values between 0.79 and 1, which shows the usefulness of associating these three molecules. Indeed, the concentrations of chlorhexidine and of CTAB are at least reduced significantly with regard to gram-negative microorganisms (with 3 µg/mL of chlorhexidine required against *Pseudomonas* and 60 mg/µL for CTAB against the same microorganism). The gain with respect to crotamiton is thus 50%.

This association was shown to be as pertinent in the case of yeast and molds in which FIC values of 0.81 are observed, which is close to a synergistic effect.

Finally, the major usefulness of this association is visible in the case of *P. acnes*, where the FIC is 0.56; with 0.15 µg/mL of chlorhexidine, 0.6 µg/mL of CTAB and 620 µg/mL of crotamiton; at these concentrations, the growth of this gram-positive bacterium is inhibited. A gain of more than 90% by quantity of chlorhexidine, more than 75% of CTAB, and more than 75% of crotamiton is obtained.

The compositions according to the invention also contain different pharmaceutically or cosmetologically acceptable excipients such as perfumes, dyes, preservatives, etc.

The compositions according to the invention can also contain surfactants.

They can be notably in the form of a cream, lotion, solution, powder, which may or may not be impregnated on a support.

The invention also comprises compounds for mouthwashes, or shampoos containing an antiseptic association as defined above in which the activity, which may be anticariogenic or antidandruff, of the association will be advantageously used.

According to one of its features, the invention has as its object a composition intended for washing and for producing an antiseptic effect on the healthy skin.

The circumstances of the use of antimicrobial solutions are numerous, and of current importance, given that 50% of the pathologies are due to a lack of hygiene.

The prevention of infectious diseases can take place, in a first step, by antiseptics of the hands.

Indeed, transmission by hand contact of infections, especially in a hospital, is an essential link in the epidemiological chain.

The compositions according to the invention can thus be formulated with the objective of achieving a surgical washing of the hands with, for example, an alcohol or glycol excipient. The antiseptics will be able to suppress the transient flora (gram-negative microorganisms) and lower the resident flora (gram-positive bacteria).

These associations preserve their usefulness in the case of foaming solutions with an excipient of the betaine type or another compound with antimicrobial properties known for hygienic washing or nursing care for bedridden patients.

Since the active concentrations and the efficacy are identical, these associations can be used repeatedly, because they are always better tolerated by the skin.

In the case of antiseptics of the skin and the mucosas, the antiseptic must have a rapid and effective action, notably in the case of diagnostic investigations or in surgery where it is necessary to reduce the microbial flora present in the surgical field to a minimum. Some surgical fields are highly contaminated, such as the oral cavity, the genital organs. It also must have a prolonged efficacy, hence the requirement of a good persistence of the activity on the skin.

Another application of the compositions according to the invention is the preparation of a drug for the treatment of infectious diseases. Antiseptics can be used for the treatment of local (cutaneous or mucosal) infections that are rich in microorganisms. Thus, when the conditions allow it, the use of this type of association will always be preferred because it is active locally (rather than an antibiotic which is always sensitizing and/or has a tendency to result in the selection of multiresistant microorganisms).

Thus, the associations according to the invention, formulated in a cream, oily lotion or nonionic media, can be an alternative of choice.

The compositions can also be used for antiseptics of the damaged skin. The formulation of the association will be interesting in the case of wounds (clean wounds or soiled or anfractuous wounds), after dilution of the composition according to the invention to decrease the cytotoxicity of the antiseptics.

Antiseptics of burn wounds is always a difficult problem because the skin is colonized within 12-24 h after having been

burned with *E. coli*, *P. aeruginosa* or *St. aureus*, microorganisms which are particularly dangerous. Thus, in bathing, the association according to the invention will be found to be of benefit before the skin graft. These diluted associations can allow decreasing the risk of severe infections.

According to another feature, the compositions can be used for antiseptics of infected dermatoses. These infections, which are resistant to prolonged treatment, are due to bacterial or mycotic dermites, and they can be decreased over time by the presence of crotamiton, which has known antifungal properties. Indeed, body or foot baths can contribute to preparing the terrain for a molecule with specific activity.

According to yet another feature, the compositions can also be used for the antiseptics of the mucosas and the serosas. The loss of the protective mucous from the epithelium of the mucosa surface can rapidly result in contamination by pathogenic microbial flora. Thus, antiseptics of mucosas in gynecology differs from that of other mucosas.

In general, the association will be used after dilution, the mucosas having become fragile and inflamed, for example; the association formulated in a solution can be recommended for application by irrigations, injections, douches, or in some cases, in applications seeking to obtain antiseptics of the lower genital tract of women.

In vaginal infections, the associations according to the invention are particularly interesting, because the action of the antiseptics is always more irregular in *Candida albicans* caused vaginitis.

At the level of the other mucosas, the association can be formulated for an ocular mucosa in the form of eye drops, or an ophthalmic ointment.

In the O.R.L. field, the mode of administration will preferably be painting on the nose or oropharynx, or gargling.

At the level of the internal cavities, it is sometimes necessary to proceed to a lavage and irrigation of the internal cavities, using diluted solutions, cases of pleura, bladder, peritoneum or even septic foci at the level of the subcutaneous cellular tissues, the urinary tract, the bones or joints.

The invention also comprises compositions containing an association of crotamiton and at least one antiseptic as defined above, and containing, in addition, excipients that are adapted for administration by the ocular, intranasal, intravaginal or intrarectal route.

According to another feature, it comprises the use of the above compositions for the preparation of a drug useful for the treatment and/or prevention of disorders caused by microorganisms selected from: *Propionibacterium acnes*, *Staphylococcus aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *Candida albicans*, *A. niger*, *Streptococcus mutans*, *Pityrosporum ovale*.

The following examples are intended to illustrate some features of the invention without in any way limiting its scope.

Example 1: Synthesis of the results found for the associations of crotamiton and antimicrobial agents

The tested strains are reference strains representing a universal panel of microorganisms: gram-positive bacteria, gram-negative bacteria, yeasts and molds.

- *St. aureus* 6538 P
- *P. aeruginosa* ATCC 9027
- *E. coli* ATCC 8739
- *C. albicans* ATCC 10231
- *A. niger* ATCC 16404
- *P. acnes* ATCC 737

They are cultured in microplates Nunc® Nunclon with 96 wells, in the following media:

- Trypticase soy broth agar (Mérieux)
- Thioglycolate agar and broth (Mérieux)
- Sabouraud's agar and broth (Pasteur)

The activity of the following molecules is studied, alone or in association:

- Cetyltriethylammonium bromide: (CTAB)
- Benzalkonium chloride: (BZK)
- Hexamidine diisethionate (HEX)
- Chlorhexidine digluconate (CHX)
- Crotamiton (CRO)

The products were prepared extemporaneously in sterile distilled water.

Crotamiton:

- stock solution A at 20% of crotamiton in PEG 200
- dilution of solution A to 1/20 in 95[%] ethanol, qsp 20 mL of sterile distilled water (30% alcohol solution).

- the verifications of absence of microbial activity for the controls were carried out during preliminary tests; we verified that the alcohol did not intervene in the antimicrobial activity found for crotamiton; indeed, the active concentrations of crotamiton against the strains are lower than the concentrations of alcohol corresponding to the active dilution of crotamiton.

For each study, two tests are carried out.

After transferring the microorganisms from the day before to culture media, an inoculum of 10^8 microorganisms/mL is dispersed in sterile water.

First, the minimum inhibitory concentrations are obtained (MIC then after association according to the checkerboard technique (complete association of two ranges of dilution series of two antimicrobial agents in the presence of all the concentrations of the range of the other antimicrobial agent and vice versa)); the calculation of the FIC is carried out using the concentrations obtained with respect to the controls.

The checkerboard method was carried out in the same equipment and by the micromethod, with the medium sterility controls, the microorganism growth controls, and the MIC value controls validating each test.

For each association, the tables represent the synthesis of the result indicated in percentage (wt/vol).

Average of the MIC of the products alone and in association
(wt%/vol) per spectrum

AVERAGE FIC*

① Produit	② seul	③ associé	FIC	FIC
CRO	0,97	0,051	0,52	0,54
CTAB	0,007	0,0003	0,04	

Key: 1 Product
 2 Alone
 3 In association

① Produit	② seul	③ associé	FIC	FIC
CRO	0,13	0,06	0,46	0,86
BZK	0,0015	0,0006	0,4	

* [Editor's note: In the data inserted from the original, commas
replace decimal points.]

Key: 1 Product
 2 Alone
 3 In association

(1) Produit	(2) seul	(3) associé	FIC	FIC
CRO	0,107	0,032	0,34	0,63
HEX	0,006	0,0021	0,28	

Key: 1 Product
 2 Alone
 3 In association

(1) Produit	(2) seul	(3) associé	FIC	FIC
CRO	0,27	0,054	0,2	0,53
CHX	0,0042	0,0014	0,33	

Key: 1 Product
 2 Alone
 3 In association

Example 2: Activity of the binary association against *P. acnes*

The associations are tested according to the procedure described in Example 1.

MIC of the antimicrobial agents and of crotamiton (wt%/vol) against *P. acnes* 737

	seul ①	associé ②	FIC
CTAR	0,0005	0,00025	0,5
CRO	0,125	0,014	0,11
			0,61

Key: 1 Alone
 2 In association

17

	seul (1)	associé (2)	FIC
CHX	0,0025	0,0012	0,48
CRO	0,25	0,06	0,24
			0,72

Key: 1 Alone
2 In association

	seul (1)	associé (2)	FIC
HEX	0,00015	0,000015	0,1
CRO	0,25	0,104	0,41
			0,51

Key: 1 Alone
2 In association

	seul ①	associé ②	FIC
BZK	0,00025	0,00012	0,48
CRO	0,125	0,062	0,49
			0,97

Key: 1 Alone
2 In association

Example 3: Activity of the binary associations against
Streptococcus mutans and P. ovale

Materials and methods

Materials

• Strains:

- * *Streptococcus mutans* CIP 103 220
- * *Pityrosporum ovale* (wild)

• Culture media:

- * Columbia agar + 5% sheep blood (Biomérieux)

- * Dixon agar (*P. ovale*)
- Neutralizing agent:
 - * Egg yolk 10%
 - * Sodium thiosulfate 0.5%
 - * qsp Trypticase soy broth

Methods

- The strain of *Streptococcus mutans* was studied in a bactericidal test (after 5-min contact in a microplate and neutralization with egg yolk).
- *Pityrosporum ovale* was grown for 72 h in liquid Dixon medium in a fungistatic test.

Results

Anticariogenic activity

① Produits Souche ④	Produits seuls ②		Produits associés ③	
	CMB		CMB	
	Crotamiton	CHX	Crotamiton	CHX
St. mutans	0,625	0,0006	0,1560	0,0004
		FIC	0,249	0,25
			0,49	ΣFIC

Key: 1 Products
 2 Products alone
 3 Products in association
 4 Strain

Antidandruff activity

Association of crotamiton and chlorhexidine digluconate

Averages of the synergistic effects and average FIC for
P. ovale

		① Seul	② Associé	FIC	FIC
	CRO	0,25	0,05	0,2	0,64
Pir 2	CHK	0,25	0,11	0,44	

Key: 1 Alone
2 In association

Crotamiton-BZK association

Average of the synergistic effects and average FIC for
P. ovale

		① Seul	② Associé	FIC	FIC
Pir 2	CRO	0,125	0,017	0,13	0,63
	BZK	0,25	0,125	0,5	

Key: 1 Alone
2 In association

Association crotamiton-hexamidine diisethionate

Average of the synergistic effects and average FIC for
P. ovale

		① Seul	② Associé	FIC	FIC
Pir 2	CRO	0,125	0,024	0,19	0,72
	HEX	0,05	0,026	0,53	

Key: 1 Alone
2 In association

Example 4: Association CTAB--chlorhexidine digluconate--
crotamiton against 5 microorganisms (spectrum) and *P. acnes*

The associations are tested according to the procedure
described in Example 1.

MIC of the three molecules alone and in associations against P.
acnes (wt%/vol)

	CHX	CTAB	CRO	CHX	CTAB	CRO	FIC
St. aureus	0,00025	0,00006	0,062	0,00006	0,000003	0,031	0,79
P. acnes	0,00025	0,00025	0,25	0,000015	0,00006	0,062	0,55
P. aeruginosa	0,00125	0,0250	0,25	0,00031	0,0062	0,125	1
E. coli	0,0005	0,0012	0,125	0,00025	0,00031	0,031	1
C. albicans	0,0025	0,00062	0,125	0,0003	0,00015	0,062	0,86
A. niger	0,0025	0,0012	0,125	0,0012	0,0001	0,031	0,80

① Produits seuls

② Produits associés

Key: 1 Products alone
2 Products in association

Example 5: Homogeneity of the intertrial results with crotamiton:
MIC (w/v %) [sic]

The associations are tested according to the procedure described in Example 1.

① Essais	CTAB	CHK	HEX	BZK	
	n = 2	n = 2	n = 2	n = 2	m
② Souches					
St. aureus	0,062	0,062	0,045	0,062	0,05
P. aeruginosa	0,18	0,25	0,125	0,25	0,2
E. coli	0,062	0,062	0,18	0,12	0,10
C. albicans	0,125	0,5	0,125	0,097	0,21
A. niger	0,064	0,5	0,062	0,2	0,20
③ Moyennes	0,098	0,27	0,107	0,195	0,15

n = number of tests

m = arithmetic mean

Key: 1 Tests
2 Strains
3 Averages

Colorless emulsions (Examples 6-11)

Example 6

1. CTAB	0.001-0.1%
2. Chlorhexidine digluconate	0.005-0.1%
3. Crotamiton	0.5-1%
4. Sorbitan ester (laurate, palmitate, stearate, oleate)	1-10%
5. Nonionic emulsifier (coupled to the quaternary ammonium)*	1-10%
6. Thickening agent (Hydroxyoctacosanyl/hydroxystearyl)	1-5%
7. Silicone oil	1-30%
8. Glycol (Propylene glycol, butylene glycol)	1-15%
9. Mineral screen	1-10%
10. Perfume	0.1-1%
11. Vitamin E acetate	0.1-1%
12. Water	qsp 100 g

* A coupling of distearyldiammonum chloride with self-emulsifying base is used, the latter base containing a polyethylene glycol distearate, ketostearyl ethers and cetyl alcohol.

Example 7

1. CTAB	0.001-0.1%
2. Chlorhexidine digluconate	0.005-0.1%

3. Crotamiton	0.5-1%
4. Ethoxylated nonionic emulsifier	1-10%
5. Lipophilic nonionic emulsifier	1-10%
6. Thickening agent (Glycerol monostearate)	1-5%
7. Mineral oil	1-30%
8. Glycol	1-15%
9. Mineral screen	1-10%
10. Perfume	
11. Water	100 g
qsp	

Example 8

1. CTAB	0.001-0.1%
2. Chlorhexidine digluconate	0.005-0.1%
3. Crotamiton	0.5-1%
4. Sorbitan ester	1-10%
5. Nonionic emulsifier (coupled to a quaternary ammonium)	1-10%
6. Thickening agent (Hydroxyoctacosanyl/hydroxystearyl)	1-5%
7. Ester (Isopropyl palmitate) (Isopropyl myristate)	1-10%
8. Polyethylene glycol	1-15%
9. Mineral screen	1-10%
10. Perfume	
11. Vitamin E acetate	0.1-1%
12. Water	100 g
qsp	

Example 9

1. Chlorhexidine digluconate	0.005-0.1%
2. Crotamiton	0.5-1%
3. Sorbitan ester	
(Laureate, palmitate, stearate, oleate)	1-10%
4. Nonionic emulsifier	
(coupled to a quaternary ammonium)	1-10%
5. Thickening agent	
(Hydroxyoctacosanyl/hydroxystearyl)	1-5%
6. Silicone oil	1-30%
7. Glycol	
(Propylene glycol, butylene glycol)	1-15%
8. Mineral screen	1-10%
9. Perfume	0.1-1%
10. Vitamin E acetate	0.1-1%
11. Water	100 g
	qsp

Example 10

1. Chlorhexidine digluconate	0.005-0.1%
2. Crotamiton	0.5-1%
3. Ethoxylated nonionic emulsifier	1-10%
4. Lipophilic nonionic emulsifier	1-10%
5. Thickening agent	
(Glycerol monostearate)	1-5%
6. Mineral oil	1-30%
7. Glycol	1-15%
8. Mineral screen	1-10%
9. Perfume	

10. Water	qsp	100 g
-----------	-----	-------

Example 11

1. Chlorhexidine digluconate	0.005-0.1%
2. Crotamiton	0.5-1%
3. Sorbitan ester	1-10%
4. Nonionic emulsifier	
(coupled to a quaternary ammonium)	1-10%
5. Thickening agent	
(Hydroxyoctacosanyl/hydroxystearyl)	1-5%
6. Ester	
(Isopropyl palmitate)	
(Isopropyl myristate)	1-10%
7. Polyethylene glycol	1-15%
8. Mineral screen	1-10%
9. Perfume	
10. Vitamin E acetate	0.1-1%
11. Water	qsp
	100 g

Tinted emulsion (Examples 12 and 13)

Example 12

1. CTAB	0.001-0.1%
2. Chlorhexidine digluconate	0.005-0.1%
3. Crotamiton	0.5-1%
4. Sorbitan stearate	1-10%
5. Polyoxyethylenated sorbitan stearate	1-10%
6. Propylene glycol	1-15%

30

7. Silicone oil	1-30%
8. Thickening agent (Aluminum and magnesium silicate)	1-10%
9. Gelling agent (Xanthan gum)	0.1-1%
10. Pigment mixture (Titanium oxide and iron oxides)	2-15%
11. Water	qsp
	100 g

Example 13

1. Chlorhexidine digluconate	0.005-0.1%
2. Crotamiton	0.5-1%
3. Sorbitan stearate	1-10%
4. Polyoxyethylenated sorbitan stearate	1-10%
5. Propylene glycol	1-15%
6. Silicone oil	1-30%
7. Thickening agent (Aluminum and magnesium silicate)	1-10%
8. Gelling agent (Xanthan gum)	0.1-1%
9. Pigment mixture (Titanium oxide and iron oxides)	2-15%
10. Water	qsp
	100 g

Example 14

Antidandruff lotion

Crotamiton	0.1-2%
------------	--------

31

Cetrimide		0.001-0.05%
Hexamidine isethionate		0.05-0.1%
PEG-13 octanoate		0.05-0.5%
Dimethicone copolyol		0.05-0.5%
Perfume		0.01-0.2%
Water-alcohol solution (60% by volume)	qsp	100 mL

Antidandruff shampoo

Crotamiton		0.5-2%
Hexamidine isethionate		0.005-0.2%
Cocamidopropyl betaine (30% solution)		3-15%
Disodium laureth sulfosuccinate (30% solution)		10-50%
Polysorbate 20		3-10%
Cocamide DEA		1-5%
Purified water	qsp	100 g
Citric acid	qsp	pH 6.5-7

Antidandruff shampoo

Crotamiton		0.5-2%
Hexamidine isethionate		0.005-0.2%
Cocamidopropyl betaine (30% solution)		3-15%
Decyldodecyl glucoside (50% solution)		5-15%
Polysorbate 20		3-5%
Talloweth-60-yrystyl glycol		0.5-5%
Purified water	qsp	100 g
Citric acid	for	pH 6.5

Example 15: Preparation for washing and disinfecting the hands

Example A: Liquid soap

Alkyldimethylamidobetaine (30% solution)	20 g
Copra fatty acid diethanolamide	1.5 g
Sodium chloride	1 g
EDTA, 2 Na	0.1 g
Crotamiton	0.5-1%
C.T.A.B.	0.01-1%
Perfume	0.4%
Purified H ₂ O	qsp 100 mL

Example B: Liquid soap

Alkoxy glucose	25%
Alkyldimethylamidobetaine (30% solution)	5%
Sodium chloride	0.5%
Copra fatty acid diethanolamide	1.5%
E.D.T.A. 2 Na	0.1%
Crotamiton	0.5-1%
C.T.A.B.	0.001-1%
CHX digluconate	0.05-0.1%

Example C: Dermatological bar

Alkylamidodimethylbetaine	50
Cornstarch	25
Paraffin wax	20
Ethoxylated fatty alcohol	5

E.D.T.A. 2 Na	0.2
Crotamiton	0.5-1%
C.T.A.B.	0.01-1%
CHX digluconate	0.05-0.1%

Preparation for disinfecting the hands

Example D: Antiseptic solution

CHX digluconate	0.01-1%
C.T.A.B.	0.01-1%
Crotamiton	0.5-2%
Glycerol	2-5%
Ethyl alcohol	25-50%
Water	qsp 100 mL

Example E: Antiseptic solution without alcohol

CHX digluconate	0.01-1%
C.T.A.B.	0.01-1%
Crotamiton	0.5-2%
Hydrogenated and ethoxylated castor oil (40 OE)	2%
Glycerol	2-5%
Distilled water	qsp 100 mL

Example 16: Formula for mouthwash

Chlorhexidine digluconate	0.01-1%
Crotamiton	0.5-2%

Chlorobutanol	0.1%
Chloroform	0.5 mL
Compatible surfactant:	
Poloxamer 188	1-5%
Glycerol	5-10%
Labiaste essence	0.1-0.75%
Dye	0.01-0.1%
95% alcohol	45-55 g
Purified water	100 mL
	qsp

Claims

1. Dermatological and/or cosmetological composition, characterized in that it contains crotamiton in association with at least one cationic antiseptic selected from the group comprising the pharmaceutically acceptable salts of quaternary ammoniums, benzalkonium, hexamidine or chlorhexidine.

2. Composition according to Claim 1, characterized in that it contains a synergistic antiseptic association of crotamiton and a pharmaceutically acceptable salt of chlorhexidine.

3. Composition according to one of Claims 1 and 2, characterized in that the chlorhexidine salt used is the digluconate.

4. Composition according to Claim 3, characterized in that the ratio of the concentrations of crotamiton/chlorhexidine digluconate is between 5 and 200.

5. Composition according to Claim 1, characterized in that it contains synergistic association of crotamiton and a pharmaceutically acceptable salt of cetyltriethylammonium.

6. Composition according to Claim 5, characterized in that the triethylammonium salt is a cetyltriethylammonium bromide.

7. Composition according to one of Claims 1-6, characterized in that the ratio of crotamiton/cetyltriethylammonium bromide is between 5 and 1000.

8. Composition according to one of Claims 1-7, characterized in that it contains a synergistic association of crotamiton and a pharmaceutically acceptable salt of hexamidine.

9. Composition according to Claim 8, characterized in that the salt of hexamidine is hexamidine diisethionate and in that the ratio of the concentrations of crotamiton/hexamidine diisethionate is between 5 and 100.

10. Composition according to one of Claims 1-9, characterized in that it contains an antiseptic association of crotamiton and a benzalkonium salt, preferably benzalkonium chloride.

11. Composition according to Claim 10, characterized in that the ratio of the concentrations of crotamiton/benzalkonium chloride is between 5 and 500.

12. Composition according to one of Claims 1-11, characterized in that it contains a ternary association of crotamiton, cetyltriethylammonium bromide and chlorhexidine digluconate.

13. Composition according to one of Claims 1-12, characterized in that it contains in addition surfactants.

14. Composition according to one of Claims 1-13, characterized in that it is a washing composition.

15. Composition according to one of Claims 1-12, characterized in that it is a cosmetological composition.

16. Composition according to one of Claims 1-14, characterized in that it contains in addition excipients which are adapted for administration by the ocular, intranasal, intravaginal or intrarectal route.

17. Use of the composition according to one of Claims 1-15 for the preparation of a drug which is useful for the treatment and/or prevention of disorders caused by microorganisms selected from: *Propionibacterium acnes*, *Staphylococcus aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *Candida albicans*, *Streptococcus mutans*, *Pityrosporum ovale*.

FRENCH REPUBLIC
National Institute
of Industrial Property

SEARCH REPORT

established on the basis of the most
recent claims filed before the start
of the search

2714603
Application Number

FA 494671
FR 9400009

DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document with indication where appropriate, of relevant passages	Claims concerned in the examined document
X	DATABASE WPI Section Ch, Week 9114, Derwent Publications Ltd., London, GB; Class A12, AN 91-099139 & JP-A-3 044 322 (SHISEIDO KK) February 26, 1991	1
A	* Abstract *	1
A	EP-A-0 521 455 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD) January 7, 1993 * page 6, Example 5 *	1
	CHEMICAL ABSTRACTS, Vol. 104, No. 20, May 19, 1986, Columbus, Ohio, U.S.; Abstract No. 174709 AKIRA N. ET AL 'Shellac containing film forming compositions for wound healing and as topical pharmaceuticals' * Abstract * & JP-A-61 015 845 (HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO INC) January 23, 1986	

TECHNICAL FIELDS
SEARCHED (in C⁵)

A61K

Date of completion of the search

September 27, 1994

Examiner

Boulois, D

CATEGORY OF CITED DOCUMENTS

- | | |
|--|---|
| X: Particularly relevant if taken alone. | T: Theory or principle underlying the invention. |
| Y: Particularly relevant if combined with another document of the same category. | E: Earlier patent document, but published on, or after the filing date. |
| A: Technological background. | O: Document cited in the application. |
| O: Non-written disclosure. | L: Document cited for other reasons. |
| P: Intermediate document | |
| | &: Member of the same patent family, corresponding document |

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①1 N° de publication : **2 714 603**

(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

②1 N° d'enregistrement national : **94 00009**

⑤1 Int Cl⁹ : A 61 K 31/16, 31/155, 31/14, 7/40

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 03.01.94.

③0 Priorité :

④3 Date de la mise à disposition du public de la
demande : 07.07.95 Bulletin 95/27.

⑤6 Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du
présent fascicule.*

⑥0 Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

⑦1 Demandeur(s) : PIERRE FABRE COSMETIQUE —
FR.

⑦2 Inventeur(s) : Lagarde Isabelle, Couval Emmanuelle,
Navarro Roger, Jeanjean Michel, Toselli Dominique et
Gooris Eric.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire : Cabinet Regimbeau Martin Schrimpf
Warcoln Ahner.

⑤4 Composition dermatologique et son utilisation pour la préparation d'un médicament.

⑤7 La présente invention concerne une composition der-
matologique et/ou cosmétologique, caractérisée en ce
qu'elle contient du crotamiton en association avec au
moins un antiseptique cationique choisi dans le groupe
comprenant les sels pharmaceutiquement acceptables
d'ammonium quaternaires, de benzalkonium, d'hexami-
dine, ou de chlorhexidine.

Elle concerne également son utilisation pour la prépara-
tion d'un médicament.

FR 2 714 603 - A1



2714603

1

La présente invention se rapporte à des compositions utiles en dermatologie et/ou en cosmétologie et qui possèdent une activité antiseptique.

De nombreux produits ont été proposés pour lutter contre la prolifération des microorganismes, notamment sur la peau ou les muqueuses. Des germes saprophytes sont normalement présents mais l'augmentation globale ou l'apparition d'un déséquilibre peut entraîner diverses pathologies. La limitation du nombre de microorganismes est également recherchée en hygiène ou en cosmétologie.

Ces produits peuvent avoir une activité de type :

- . bactériostatique / fongistatique,
- . bactéricide / fongicide.

Parmi les substances bactéricides connues, on distingue notamment un certain nombre d'antibiotiques, et les antiseptiques.

Les antiseptiques sont des agents chimiques qui s'opposent à la prolifération des microorganismes et les détruisent. On peut citer par exemple la chlorhexidine, les halogènes, les sels de métaux lourds, les ammoniums quaternaires, l'acide salicylique et ses dérivés.

Toutefois les antimicrobiens du type antiseptique ont un potentiel cytotoxique in vitro, et il est donc souhaitable d'abaisser les concentrations nécessaires à l'activité afin de diminuer la cytotoxicité.

En outre, l'application réitérée de ces produits peut entraîner des effets secondaires comme par exemple des phénomènes de sensibilisation, ce qui conduit à rechercher de nouveaux produits présentant une activité antiseptique, éventuellement en association, avec des concentrations réduites.

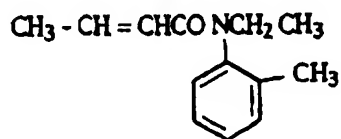
De manière inattendue, la Demanderesse a mis en évidence que le crotamiton possède une activité antiseptique intrinsèque, et est capable de potentialiser l'activité antiseptique d'autres molécules.

C'est pourquoi la présente invention a pour objet une composition dermatologique et/ou cosmétologique, caractérisée en ce qu'elle contient du crotamiton en association avec au moins un antiseptique cationique choisi dans le groupe comprenant les sels pharmaceutiquement acceptables d'ammonium quaternaires, les sels de benzalkonium, d'hexamidine, ou de chlorhexidine.

2714603

2

Le crotamiton, ou N-éthyl N-O-tolylcrotonamide a pour formule :



5

et a été décrit comme scabicide et antiprurigineux.

Les compositions selon la présente invention contiennent de préférence des associations binaires ou ternaires de crotamiton avec un ou plusieurs antiseptiques.

10

Selon l'un des aspects de l'invention, la composition dermatocosmétologique contient une association antiseptique synergique de crotamiton et d'un sel pharmaceutiquement acceptable de chlorhexidine.

Un sel de chlorhexidine particulièrement approprié est le digluconate.

15

Les rapports de concentrations optimaux entre crotamiton/digluconate de chlorhexidine sont compris entre 1 et 500, de préférence entre 5 et 200, et de manière encore préférée entre 10 et 100.

Selon un autre aspect de l'invention, les compositions antiseptiques à usage cosméto-dermatologique contiennent au moins une association antiseptique synergique de crotamiton et d'un sel pharmaceutiquement acceptable de cetyltriéthyl ammonium.

20

De préférence le sel de triéthyl ammonium est un bromure de cetyltriéthyl ammonium.

Des associations particulièrement avantageuses sont obtenues pour des associations dans lesquelles le rapport crotamiton/bromure de cetyltriéthyl ammonium est compris entre 5 et 1000, de préférence entre 10 et 500.

25

Selon encore un autre aspect, les compositions selon l'invention contiennent une association synergique de crotamiton et d'un sel pharmaceutiquement acceptable d'hexamidine, comme par exemple le diiséthionate d'hexamidine.

30

On utilisera notamment ce sel, avec un rapport des concentrations crotamiton/di-iséthionate d'hexamidine compris entre 5 et 100.

2714603

3

Le crotamiton peut également être associé à un sel de benzalkonium, de préférence de chlorure de benzalkonium. On obtient alors une composition antiseptique dans laquelle les activités sont simplement additives mais avec un spectre large sur les germes opportunistes courants de la peau et des muqueuses. Des rapports de concentrations particulièrement appropriés pour crotamiton/chlorure de benzalkonium, sont compris entre 5 et 500.

Ces activités ont été testées sur des germes gram+, gram-, des levures et des moisissures.

La mesure de l'activité des associations a été effectuée par le calcul de l'index FIC.

La synergie peut être mise en évidence par le calcul des index FIC (Fractional Inhibitory Concentration) ou FBC (Fractional Bactericidal Concentration) des produits. Pour cela, on mesure la valeur de la CMI (ou Concentration Minimale Inhibitrice), des principes actifs à tester vis-à-vis d'un type de germe (activité bactériostatique ou fongistatique).

Le FIC d'un produit A est défini comme :

$$FIC_A = \frac{\text{CMI du produit A en association}}{\text{CMI du produit A seul}}$$

L'association de deux antiseptiques A et B est synergique si la somme FIC des rapports ($FIC_A + FIC_B$) est inférieure ou égale à 0,75.

Plus la valeur FIC est faible, plus la synergie est importante.

On considère qu'il y a simple additivité pour des valeurs de FIC comprises entre 0,75 et 1,1 et indifférence dans l'intervalle compris entre 1,1 et 2 ; au-delà, l'association est notée antagoniste.

La représentation graphique des interactions a lieu à l'aide des isobogrammes.

Un isobogramme est représenté dans un repère orthonormé avec en abscisse et en ordonnées les CMI des antimicrobiens en association (% poids/volume).

2714603

4

Par exemple, le chlorure de benzalkonium nécessite une concentration moyenne de 0,0006 % au lieu de 0,0015 % (gain de 60 %) et il ne faut que 0,0014 % de digluconate de chlorhexidine au lieu de 0,0042 % en moyenne (gain de 60 %). Mieux encore, la diminution est de 65 % pour l'hexamidine (0,0021 % au lieu de 0,006 %) et pour le CTAB, 90 % (nouvelles CMI = 0,0003 % au lieu de 0,007 %).

Ces résultats, confirment l'intérêt d'associer le crotamiton aux différents antimicrobiens cités.

L'association sur *P. acnes* est intéressante aussi, en effet, trois associations sont synergiques sur ce gram+ avec des FIC situés entre 0,51 et 0,72, l'association crotamiton-chlorure de benzalkonium se révélant simplement additive.

Ainsi, pour ce germe impliqué dans l'acné, la meilleure association serait hexamidine-crotamiton, la quantité du sel d'hexamidine nécessaire pour un même niveau d'activité est abaissée de 90%.

Pour le sel de chlorhexidine et le CTAB, il faut 50 % en moins de produit pour être aussi efficace sur ce germe, le gain ayant donc lieu ici sur le crotamiton : (70 % à près de 90 % selon l'association).

Le crotamiton peut être associé à plusieurs antiseptiques précités. L'invention a notamment pour objet une composition qui contient une association ternaire de crotamiton, de bromure de cetyltriéthyl ammonium (CTAB) et d'un sel de chlorhexidine, de préférence de digluconate de chlorhexidine.

L'association digluconate de chlorhexidine - bromure de cetyltriéthyl ammonium - crotamiton a été testée sur le spectre de souches opportunistes de la peau et des muqueuses.

Les résultats trouvés montrent que l'association est globalement additive sur le spectre avec des FIC entre 0,79 et 1, ce qui démontre un intérêt à associer ces trois molécules. En effet, les concentrations de chlorhexidine et de CTAB sont au moins réduites de manière significative vis-à-vis des gram-, (avec 3 µg/ml de la chlorhexidine nécessaires sur le *Pseudomonas* et 60 µg/ml pour le CTAB sur ce même germe). Le gain en Crotamiton est ainsi de 50%.

2714603

5

Cette association se révèle aussi pertinente dans le cas de levures et moisissures sur lesquelles on observe des FIC de 0,81, proches de la synergie.

Enfin, l'intérêt majeur de cette association est visible dans le cas de
5 P. acnes, où le FIC est de 0,56 ; avec 0,15 µg/ml de chlorhexidine, 0,6 µg/ml de CTAB et 620 µg/ml de crotamiton, à ces concentrations, la croissance de ce gram+ est inhibée. Un gain de plus de 90 % en quantité de chlorhexidine, plus de 75 % en CTAB et 75 % en crotamiton est obtenu.

Les compositions selon l'invention contiennent en outre différents
10 excipients pharmaceutiquement ou cosmétologiquement acceptables tels que parfums, colorants, conservateurs, etc.

Les compositions selon l'invention peuvent contenir en outre des tensioactifs.

Elles peuvent se présenter notamment sous forme de crème, lotion,
15 solution, poudre, éventuellement imprégnée sur un support.

L'invention comprend également des compositions pour bain de bouche, ou des shampooings contenant une association antiseptique telle que définie précédemment dans lesquelles l'activité, respectivement anticariogène ou antipelliculaire de l'association sera avantageusement
20 mise en oeuvre.

Selon l'un de ses aspects, l'invention a pour objet une composition destiné au lavage et à l'antisepsie de la peau saine.

Les circonstances d'utilisation de solutions antimicrobiennes sont nombreuses et sont d'actualité sachant que 50% des pathologies sont dues à
25 un manque d'hygiène.

La prévention des maladies infectieuses peut se réaliser en premier lieu par une antisepsie des mains.

En effet, la transmission manuportée des infections, surtout à l'hôpital, est un élément essentiel de la chaîne épidémiologique.

30 Les compositions selon l'invention peuvent donc être formulées dans l'objectif de lavage chirurgical des mains avec par exemple, un excipient alcoolique ou glycolique. Les antiseptiques pourront supprimer la flore transitoire (gram-) et abaisser la flore résidente (gram+).

2714603

6

Ces associations conservent leur intérêt dans le cas de solutions moussantes avec un excipient de type bétainique ou autre à propriétés antimicrobiennes connues pour un lavage hygiénique ou nursing des malades grabataires.

5 Comme les concentrations actives sont plus faibles pour une efficacité identique, ces associations pourront être employées de façon répétitive, car toujours mieux tolérées sur la peau.

Dans le cas de l'antiseptie de la peau et des muqueuses, l'antiseptique doit avoir une action rapide et efficace, notamment dans le cas d'investigations diagnostiques et en chirurgie où il est nécessaire de réduire au maximum la flore microbienne présente sur le champ opératoire. Certains champs opératoires sont fortement contaminés tels que la cavité buccale, organes génitaux. Il doit avoir aussi une efficacité prolongée d'où la nécessité d'une bonne rémanence d'activité sur la peau.

15 Une autre application des compositions selon l'invention est la préparation de médicament pour le traitement de maladies infectieuses. Les antiseptiques peuvent servir pour traiter des infections locales (cutanées ou muqueuses) riches en microorganismes. Ainsi, lorsque les conditions le permettent, l'utilisation de ce type d'association sera
20 préférée car active localement (plutôt qu'un antibiotique toujours sensibilisant et/ou ayant tendance à sélectionner des germes multirésistants).

Ainsi, les associations selon l'invention formulées en crème ou lotion huileuse ou milieux non ioniques, pourront être une alternative de
25 choix.

Les compositions peuvent également être utilisées pour l'antiseptie de la peau lésée. La formulation de l'association sera intéressante dans le cas des plaies (plaies propres ou plaies souillées ou anfractueuses), après dilution des compositions selon l'invention afin de diminuer la cytotoxicité
30 des antiseptiques.

2714603

7

L'antisepsie des brûlures est toujours un problème délicat car la colonisation de la peau brûlée a lieu en 12 à 24 heures par *E. coli*, *P. aeruginosa* ou bien *St. aureus*, germes qui sont particulièrement dangereux. Ainsi, en balnéation, l'association selon l'invention trouvera son intérêt avant la greffe de peau. Ces associations diluées pourront permettre de diminuer les risques d'infections graves.

Selon un autre aspect, les compositions peuvent être utilisées pour l'antisepsie des dermatoses infectées. Dues à des dermites bactériennes ou mycosiques, ces infections tenaces à traitement prolongé, pourront être diminuées dans le temps par la présence de crotamiton qui a des propriétés antifongiques reconnues. En effet, des bains corporels ou de pieds peuvent contribuer à préparer un terrain pour une molécule à activité spécifique.

Selon encore un autre aspect, les compositions peuvent également être utilisées pour l'antisepsie des muqueuses et des séreuses. La perte du mucus protecteur de l'épithélium de surface des muqueuses, peut entraîner rapidement une contamination par une flore microbienne pathogène. Ainsi, il se distingue l'antisepsie des muqueuses en gynécologie et celle des autres muqueuses.

D'une manière générale, l'association sera utilisée après dilution, les muqueuses étant fragilisées et enflammées, par exemple ; l'association formulée en solution pourra être préconisée en irrigations, injections, douches ou dans certains cas, en applications dans la recherche de l'antisepsie des voies génitales basses de la femme.

Dans les infections vaginales, les associations selon l'invention sont particulièrement intéressantes car l'action des antiseptiques est toujours plus irrégulière dans les vaginites à *Candida albicans*.

Au niveau des autres muqueuses, l'association peut être formulée pour la muqueuse oculaire en collyre, ou pommade ophtalmique.

Au niveau de la sphère O.R.L., le mode d'administration se fera par badigeonnage au niveau du nez et de l'oropharynx ou en gargarisme.

2714603

8

Au niveau des cavités internes, il est parfois nécessaire de réaliser le lavage et l'irrigation des cavités internes, à l'aide de solutions diluées, cas de la plèvre, la vessie, du péritoine ou même de foyers septiques au niveau des tissus cellulaires sous-cutanés, des voies urinaires, des os et articulations.

L'invention comprend également des compositions contenant une association de crotamiton et d'au moins un antiseptique tel que défini précédemment et qui contiennent en outre des excipients adaptés pour l'administration par la voie oculaire, intranasale, intravaginale ou intrarectale.

Elle comprend, selon un autre aspect, l'utilisation de compositions ci-dessus pour la préparation d'un médicament utile pour le traitement et/ou la prévention des affections provoquées par les germes choisis parmi : *Propionibacterium acnes*, *Staphylococcus aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *Candida albicans*, *A. niger*, *Streptococcus mutans*, *Pityrosporum ovale*.

Les exemples qui suivent sont destinés à illustrer certains aspects de l'invention sans aucunement en limiter la portée.

Exemple 1 : Synthèse des résultats trouvés pour les associations crotamiton - antimicrobiens

Les souches testées sont des souches référencées représentant un panel universel de germes : gram+, gram-, levures et moisissures.

. <i>St. aureus</i>	6538 P
. <i>P. aeruginosa</i>	ATCC 9027
. <i>E. coli</i>	ATCC 8739
. <i>C. albicans</i>	ATCC 10231
. <i>A. niger</i>	ATCC 16404
. <i>P. acnes</i>	ATCC 737

2714603

9

Elles sont cultivées en microplaques Nunc ® Nunclon à 96 puits, sur les milieux suivants :

- Gélose bouillon Trypticase Soja (Mérieux)
- Gélose et bouillon au thioglycolate (Mérieux)
- 5 - Gélose et bouillon Sabouraud (Pasteur)

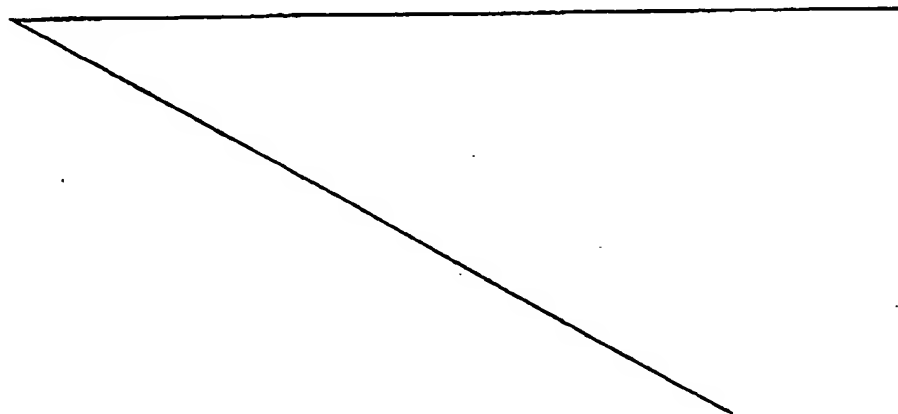
On étudie l'activité des molécules suivantes, seules ou en association:

- Cetyl triéthyl ammonium bromide : (CTAB)
- Chlorure de Benzalkonium : (BZK)
- di-iséthionate d'hexamidine (HEX)
- 10 - Digluconate de chlorhexidine (CHX)
- Crotamiton (CRO)

Les produits ont été préparés extemporanément dans l'eau distillée stérile.

Le crotamiton :

- 15 - solution-mère A à 20% de crotamiton dans PEG 200
- dilution de la solution A au 1/20 dans l'éthanol 95, qsp 20 ml d'eau distillée stérile (solution à 30% alcoolique).
- les vérifications des non activités microbiennes des témoins ont été réalisées lors d'essais préliminaires ; nous avons vérifié que l'alcool
- 20 n'intervenait pas dans l'activité antimicrobienne trouvée par le crotamiton ; en effet, les concentrations actives de crotamiton sur les souches sont plus faibles que les concentrations d'alcool correspondant à la dilution active en crotamiton.



2714603

10

Pour chaque étude, deux essais ont été réalisés.

Après repiquage des germes la veille sur les milieux de culture, un inoculum à 10^8 germes par ml est dispersé dans l'eau stérile.

On obtient en premier lieu des concentrations minimales inhibitrices (CMI puis après association selon la technique de l'échiquier, (association complète de deux gammes de dilution séries de deux antimicrobiens en présence de toutes les concentrations de la gamme de l'autre antimicrobien et inversement) le calcul des FIC est réalisé à partir des concentrations obtenues par rapport aux témoins.

La méthode de l'échiquier a été réalisée dans le même matériel et par microméthode, avec les témoins de stérilité du milieu, de croissance des germes et de valeurs de CMI validant chaque essai.

Pour chaque association, les tableaux représentant la synthèse des résultats à trouver en pourcentage (p/V).

15

Moyenne des CMI des produits seuls et associés (% p/V) par le spectre

FIC MOYEN

20

Produit	seul	associé	FIC	FIC
CRO	0,97	0,051	0,52	0,54
CTAB	0,007	0,0003	0,04	

25

Produit	seul	associé	FIC	FIC
CRO	0,13	0,06	0,46	0,86
BZK	0,0015	0,0006	0,4	

30

35

2714603

11

	Produit	seul	associé	FIC	FIC
5	CRO	0,107	0,032	0,34	0,63
	HEX	0,006	0,0021	0,28	

10

	Produit	seul	associé	FIC	FIC
	CRO	0,27	0,054	0,2	0,53
15	CHX	0,0042	0,0014	0,33	

Exemple 2 : Activité des associations binaires sur P. acnes

20

Les associations sont testées selon la procédure décrite à l'exemple 1.

CMI des antimicrobiens et du crotamiton (% P/V) sur P. acnes 737

25

		seul	associé	FIC
	CTAB	0,0005	0,00025	0,5
	CRO	0,125	0,014	0,11
30				0,61

2714603

12

		seul	associé	FIC
5	CHX	0,0025	0,0012	0,48
	CRO	0,25	0,06	0,24
				0,72

10

		seul	associé	FIC
	HEX	0,00015	0,000015	0,1
15	CRO	0,25	0,104	0,41
				0,51

20

		seul	associé	FIC
	BZK	0,00025	0,00012	0,48
	CRO	0,125	0,062	0,49
25				0,97

30

2714603

13

Exemple 3 : Activité des associations binaires sur Streptococcus mutans et P. ovale

MATERIEL ET METHODE

5

Matériel

. Souches :

- * Streptococcus mutans CIP 103 220
- 10 * Pityrosporum ovale (sauvage)

. Milieux de culture :

- * Gélose columbia + 5% de sang de mouton (Biomérieux)
- 15 * Gélose de Dixon (P. ovale)

15

. Neutralisant :

- * Jaune d'oeuf 10%
- * Thiosulfate de sodium 0,5%
- 20 * qsp Bouillon Tryticase soja

20

Méthode

. La souche de Streptococcus mutans a été étudiée en bactéricidie (après un contact de 5 minutes en microplaque et neutralisation au jaune d'oeuf).

25

. Le Pityrosporum ovale a été cultivé 72 heures sur milieu Dixon liquide en fongistase.

RESULTATS

30

2714603

14

Activité anticariogène

	Produits	Produits seuls		Produits associés			
5	Souche						
		CMB		CMB			
10		Crotamiton	CHX	Crotamiton	CHX		
	St. mutans	0,625	0,0006	0,1560	0,0004		
15			FIC	0,249	0,25	0,49	ΣFIC

20

Activité antipelliculaire**Association crotamiton-digluconate de chlorhexidine**

25

Moyenne des synergies et FIC moyen pour P. ovale

30			Seul	Associé	FIC	FIC
		CRO	0,25	0,05	0,2	0,64
	Plt 2	CHX	0,25	0,11	0,44	

2714603

15

Association crotamiton-BZK

Moyenne des synergies et FIC moyen pour P. ovale

5

		Seul	Associé	FIC	FIC
Pir 2	CRO	0,125	0,017	0,13	0,63
	BZK	0,25	0,125	0,5	

10

Association crotamiton-di-iséthionate d'hexamidine

Moyenne des synergies et FIC moyen pour P. ovale

15

		Seul	Associé	FIC	FIC
Pir 2	CRO	0,125	0,024	0,19	0,72
	HEX	0,05	0,026	0,53	

20

**Exemple 4: Association CTAB - digluconate de chlorhexidine -
crotamiton sur 5 germes (spectre) et sur P. acnes**

25

Les associations sont testées selon la procédure décrite à l'exemple 1.

2714603

17

**Exemple 5 : Homogénéité des résultats inter-essais sur le
crotamiton : CMI (P/V %)**

Les associations sont testées selon la procédure décrite à l'exemple 1

5

Essais Souches	CTAB	CHX	HEX	BZK	m
	n = 2	n = 2	n = 2	n = 2	
St. aureus	0,062	0,062	0,045	0,062	0,05
P. aeruginosa	0,18	0,25	0,125	0,25	0,2
E. coli	0,062	0,062	0,18	0,12	0,10
C. albicans	0,125	0,5	0,125	0,097	0,21
A. niger	0,064	0,5	0,062	0,2	0,20
Moyennes	0,098	0,27	0,107	0,195	0,15

25

n = nombre d'essais

m = moyenne arithmétique

2714603

18

EMULSIONS INCOLORES (exemples 6 à 11)**Exemple 6**

5	1.	CTAB	0,001 à 0,1 %
	2.	Digluconate de Chlorhexidine	0,005 à 0,1 %
	3.	Crotamiton	0,5 à 1 %
	4.	Ester de Sorbitan (Laurate, Palmitate, Stéarate, Oléate)	1 à 10 %
10	5.	Emulsionnant non ionique (couplé à un ammonium quaternaire) *	1 à 10 %
	6.	Epaississant (Hydroxy Octacosanyl/Hydroxy stéaryl)	1 à 5 %
	7.	Huile de silicone	1 à 30 %
15	8.	Glycol (Propylène glycol, Butylène glycol)	1 à 15 %
	9.	Ecran minéral	1 à 10 %
	10.	Parfum	0,1 à 1 %
	11.	Vitamine E acétate	0,1 à 1 %
20	12.	Eau	qsp 100 g

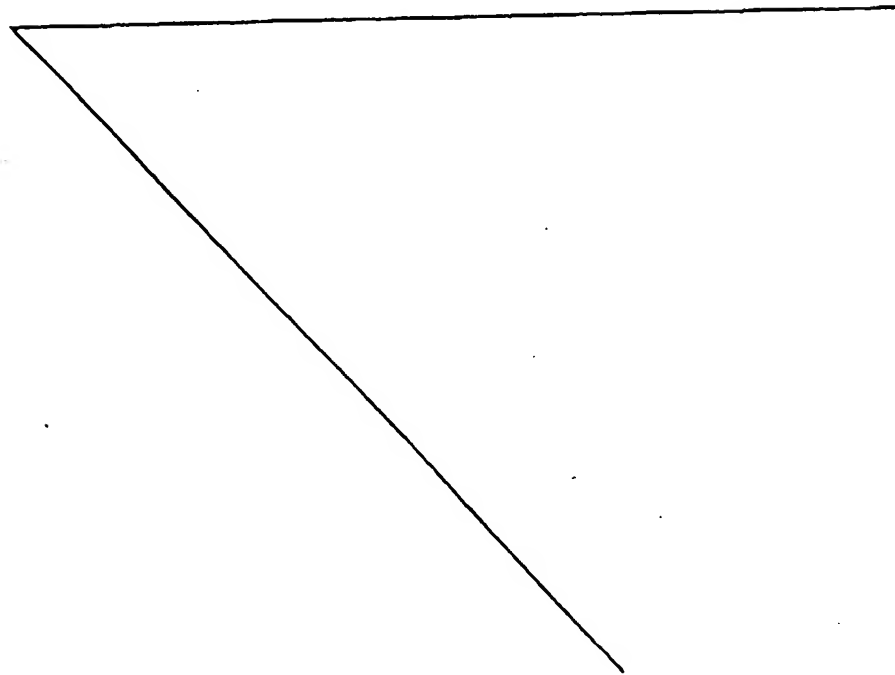
25 * On utilise un couplage du chlorure de distéaryldimonium avec une base auto émulsionnante contenant un distéarate de polyéthylène glycol, des éthers céstéaryliques et de l'alcool cétylique.

2714603

21

Exemple 11

	1.	Digluconate de Chlorhexidine	0,005 à 0,1 %
	2.	Crotamiton	0, 5 à 1 %
5	3.	Ester de Sorbitan	1 à 10 %
	4.	Emulsionnant non ionique (couplé à un ammonium quaternaire)	1 à 10 %
	5.	Epaississant (Hydroxy octacosanyl/Hydroxy stéaryl)	1 à 5 %
10	6.	Ester (Palmitate d'isopropyle) (Myristate d'isopropyle)	1 à 10 %
	7.	Polyéthylène glycol	1 à 15 %
	8.	Ecran minéral	1 à 10 %
15	9.	Parfum	
	10.	Vitamine E acétate	0,1 à 1 %
	11.	Eau	qsp 100 g



2714603

22

EMULSIONS TEINTÉES (exemples 12 et 13)**Exemple 12**

5	1.	CTAB	0,001 à 0,1 %
	2.	Digluconate de Chlorhexidine	0,005 à 0,1 %
	3.	Crotamiton	0, 5 à 1 %
	4.	Stéarate de Sorbitan	1 à 10 %
	5.	Stéarate de Sorbitan polyoxyéthyléné	1 à 10 %
10	6.	Propylène glycol	1 à 15 %
	7.	Huile de Silicone	1 à 30 %
	8.	Epaississant (Silicate d'aluminium et de magnésium)	1 à 10 %
	9.	Gélifiant (Gomme Xanthane)	0, 1 à 1 %
15	10.	Mélange pigmentaire (oxyde de titane et oxydes de fer)	2 à 15 %
	11.	Eau qsp	100 g

20 Exemple 13

	1.	Digluconate de Chlorhexidine	0,005 à 0,1 %
	2.	Crotamiton	0, 5 à 1 %
	3.	Stéarate de Sorbitan	1 à 10 %
25	4.	Stéarate de Sorbitan polyoxyéthyléné	1 à 10 %
	5.	Propylène glycol	1 à 15 %
	6.	Huile de Silicone	1 à 30 %
	7.	Epaississant (Silicate d'aluminium et de magnésium)	1 à 10 %
30	8.	Gélifiant (Gomme Xanthane)	0, 1 à 1 %
	9.	Mélange pigmentaire (Oxyde de titane et oxydes de fer)	2 à 15 %
	10.	Eau qsp	100 g

35

2714603

23

Exemple 14 :**Lotion antipelliculaire**

5	Crotamiton	0,1%	à	2 %
	Cétrimide	0,001%	à	0,05 %
	Hexamidine iséthionate	0,05%	à	0,1 %
	PEG-13 octanoate	0,05%	à	0,5 %
	Diméthicone copolyol	0,05%	à	0,5 %
10	Parfum	0,01%	à	0,2 %
	Solution hydroalcoolique (60% vol.)	qsp		100 ml

Shampooing antipelliculaire

15	Crotamiton	0,5%	à	2 %
	Hexamidine iséthionate	0,005%	à	0,2 %
	Cocamidopropyl bétaine (sol. à 30%)	3%	à	15 %
	Disodium laureth sulfosuccinate (sol. à 30%)	10%	à	50 %
20	Polysorbate 20	3%	à	10 %
	Cocamide DEA	1%	à	5 %
	Eau purifiée	qsp		100 g
	Acide citrique	qsp		pH 6,5 - 7

25 Shampooing antipelliculaire

	Crotamiton	0,5%	à	2 %
	Hexamidine iséthionate	0,005%	à	0,2 %
	Cocamidopropyl bétaine (sol. à 30%)	3%	à	15 %
30	Décyldodécyl glucoside (sol. à 50%)	5%	à	15 %
	Polysorbate 20	3%	à	5 %
	Talloweth-60-yrystyl glycol	0,5%	à	5 %
	Eau purifiée	qsp	à	100 g
	Acide citrique	pour		pH 6,5

35

2714603

24

Exemple 15 : Préparation pour le lavage et la désinfection des mains

Exemple A : savon liquide

5	Alkyl diméthyl amido bétaine (sol. à 30%)	20 g	
	Diéthanolamide d'acide gras de coprah	1,5 g	
	Chlorure de sodium	1 g	
	EDTA, 2 Na	0,1 g	
	Crotamiton	0,5	à 1 %
10	C.T.A.B.	0,01	à 1 %
	Parfum	0,4 %	
	H2O purifiée qsp	100 ml	

15 Exemple B : savon liquide

	Alkoxy glucose	25%	
	Alkyl diméthyl amido bétaine (sol. à 30%)	5 %	
	Chlorure de sodium	0,5 %	
	Diéthanolamide d'acide gras de coprah	1,5%	
20	F.D.T.A. 2 Na	0,1%	
	Crotamiton	0,5	à 1 %
	C.T.A.B.	0,001	à 1 %
	Digluconate de CHX	0,05	à 0,1 %

25

Exemple C : pain dermatologique

	Alkyl amido diméthyl bétaine	50	
	Amidon de maïs	25	
	Cire de paraffine	20	
30	Alcool gras éthoxylé	5	
	ED.T.A. 2 Na	0,2	
	Crotamiton	0,5	à 1%
	C.T.A.B.	0,01	à 1%
35	Digluconate de CHX	0,05	à 0,1%

2714603

25

Préparation pour la désinfection des mains**Exemple D : solution antiseptique**

5	Digluconate de CHX	0,01	à 1 %
	C.T.A.B.	0,01	à 1 %
	Crotamiton	0,5	à 2 %
	Glycérol	2	à 5 %
	Alcool éthylique	25	à 50 %
10	Eau	100 ml	qsp

Exemple E : solution antiseptique sans alcool

	Digluconate de CHX	0,01	à 1 %
15	C.T.A.B.	0,01	à 1 %
	Crotamiton	0,5	à 2 %
	Huile de ricin hydrogénée et éthoxylée (40 OE)	2 %	
	Glycérol	2	à 5 %
	Eau distillée	100 ml	qsp
20			

Exemple 16 : Formule pour bain de bouche

	Digluconate de chlorhexidine	0,01	à 1 %
25	Crotamiton	0,5	à 2 %
	Chlorobutanol	0,1 %	
	Chloroforme	0,5 ml	
	Tensio-actif compatible :		
	Poloxamer 188	1	à 5 %
30	Glycérol	5	à 10 %
	Essence lablée	0,1	à 0,75 %
	Colorant	0,01	à 0,1 %
	Alcool 95°	45	à 55 g
	Eau purifiée	100 ml	qsp
35			

2714603

26

REVENDICATIONS

1. Composition dermatologique et/ou cosmétologique, caractérisée en ce qu'elle contient du crotamiton en association avec au moins un antiseptique cationique choisi dans le groupe comprenant les sels pharmaceutiquement acceptables d'ammonium quaternaires, de benzalkonium, d' hexamidine, ou de chlorhexidine.
5
2. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle contient une association antiseptique synergique de crotamiton et d'un sel pharmaceutiquement acceptable de chlorhexidine.
10
3. Composition selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisée en ce que le sel de chlorhexidine utilisé est le digluconate.
4. Composition selon la revendication 3, caractérisée en ce que le rapport des concentrations crotamiton/digluconate de chlorhexidine est compris entre 5 et 200.
15
5. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle contient une association antiseptique synergique de crotamiton et d'un sel pharmaceutiquement acceptable de cétyltriéthyl ammonium.
6. Composition selon la revendication 5, caractérisée en ce que le sel de triéthyl ammonium est un bromure de cétyltriéthyl ammonium.
20
7. Composition selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisée en ce que le rapport crotamiton/bromure de cétyltriéthyl ammonium est compris entre 5 et 1000.
8. Composition selon l'une des revendications 1 à 7, caractérisée en ce qu'elle contient une association synergique de crotamiton et d'un sel pharmaceutiquement acceptable d'hexamidine.
25
9. Composition selon la revendication 8, caractérisée en ce que le sel d'hexamidine est un di-iséthionate d'hexamidine et en ce que le rapport des concentrations crotamiton/di-iséthionate d'hexamidine est compris entre 5 et 100.
30

2714603

27

10. Composition selon l'une des revendications 1 à 9, caractérisée en ce qu'elle contient une association antiseptique de crotamiton et d'un sel de benzalkonium, de préférence de chlorure de benzalkonium.

5 11. Composition selon la revendication 10, caractérisée en ce que le rapport des concentrations crotamiton/chlorure de benzalkonium est compris entre 5 et 500.

12. Composition selon l'une des revendication 1 à 11, caractérisée en ce qu'elle contient une association ternaire de crotamiton, de bromure de cétyltriéthyl ammonium et de digluconate de chlorhexidine.

10 13. Composition selon l'une des revendications 1 à 12, caractérisée en ce qu'elle contient en outre des tensioactifs.

14. Composition selon l'une des revendications 1 à 13, caractérisée en ce qu'il s'agit d'une composition de lavage.

15 15. Composition selon l'une des revendications 1 à 12, caractérisée en ce qu'il s'agit d'une composition cosmétologique.

16. Composition selon l'une des revendications 1 à 14, caractérisée en ce qu'elle contient en outre des excipients adaptés pour l'administration par la voie oculaire, intranasale, intravaginale ou intrarectale.

20 17. Utilisation d'une composition selon l'une des revendications 1 à 15 pour la préparation d'un médicament utile pour le traitement et/ou la prévention des affections provoquées par les germes choisis parmi : *Propionibacterium acnes*, *Staphylococcus aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *Candida albicans*, *Streptococcus mutans*, *Pytirosporum ovale*.

25

REPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
de la
PROPRIETE INDUSTRIELLE

**RAPPORT DE RECHERCHE
PRELIMINAIRE**

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

2714603

N° d'enregistrement
nationalFA 494671
FR 9400009

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
X	DATABASE WPI Section Ch, Week 9114, Derwent Publications Ltd., London, GB; Class A12, AN 91-099139 & JP-A-3 044 322 (SHISEIDO KK) 26 Février 1991 * abrégé *	1
A	EP-A-0 521 455 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD) 7 Janvier 1993 * page 6; exemple 5 *	1
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 104, no. 20, 19 Mai 1986, Columbus, Ohio, US; abstract no. 174709, AKIRA N. ET AL 'Shellac containing film forming compositions for wound healing and as topical pharmaceuticals' * abrégé * & JP-A-61 015 845 (HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO INC) 23 Janvier 1986	1
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (art. C.I.S)
		A61K
Date d'achèvement de la recherche		Examinateur
27 Septembre 1994		Boulois, D
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES		
<p>X : particulièrement pertinent à lui seul V : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'un motif une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>Y : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons Δ : membre de la même famille, document correspondant</p>		

EPO FORM 1200 (04/94) (P04C13)

